

Cáncer de paratiroides con tumores marrones

Parathyroid cancer tumors with brown

Jorge Casas-Castañeda,¹ Patricia Muñoz-Aguirre²

RESUMEN

Paciente con cáncer de paratiroides, hipercalcemia grave y un importante compromiso óseo de larga evolución, con el desarrollo de tumores marrones. Sorprendentemente tuvo una gammagrafía paratiroidea con sestamibi que no mostró la neoplasia paratiroidea, lo que demoró la solución de la condición de esta paciente. Fue sometida a paratiroidectomía más tiroidectomía total y desarrolló hipocalcemia en el postoperatorio.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de paratiroides, Tumores marrones.

ABSTRACT

Patient with parathyroid cancer and severe hypercalcemia and a major bone compromise long-evolution with the development of brown tumors, surprisingly a parathyroid scintigraphy with sestamibi 13 fail to show the parathyroid neoplasia and this delayed the solution of this patient's condition. It was subjected to parathyroidectomy and total thyroidectomy, with development of hypocalcemia in the postoperative period

KEY WORDS: Parathyroid cancer, Brown tumors.

HISTORIA CLÍNICA

Enfermedad actual

Mujer de 49 años procedente de Chiclayo. Hace dos años se inició dolor en ambos miembros inferiores. Medio año después presenta una tumoración en la encía, que la paciente se la extrae manualmente, y episodios recurrentes de rectorragia asociados con períodos de estreñimiento. Por estos síntomas, realiza una consulta

médica y le encuentran una hemoglobina de 6,5 g/dL, por lo que inicia tratamiento con hierro, por vía oral. En los meses siguientes, la tumoración de la encía reaparece y la paciente vuelve a retirarla manualmente. Esta vez presenta sangrado moderado y autolimitado en la zona. El dolor en los miembros inferiores progresa y empieza a notar arqueamiento de ambos muslos que al inicio no limita la deambulación.

Hace un año, el dolor y el arqueamiento de los muslos aumentan, con limitación parcial para la deambulación. En una nueva evaluación, se le detecta una tumoración cervical y es derivada a un centro oncológico en Lima, para una intervención quirúrgica. En este centro le realizan una BAAF de la tumoración, la que concluye en un nódulo tiroideo benigno, por lo que la paciente regresa a Chiclayo. Hace seis meses, la tumoración en la encía reaparece y la limitación para la deambulación se incrementa, por lo que regresa a Lima y es hospitalizada en el servicio 1-II del Hospital Arzobispo Loayza.

Antecedentes

Hemorroides con sangrado frecuente. En la historia familiar no había antecedentes sugestivos de neoplasia tiroidea, feocromocitoma o hiperparatiroidismo.

1. Jefe del servicio I-II Hospital Arzobispo Loayza.

2. Residente de Medicina Interna, Hospital Arzobispo Loayza.



Examen físico

Frecuencia cardíaca, 82 latidos/min; frecuencia respiratoria, 18 respiraciones/min; presión arterial, 100/60 mmHg; índice de masa corporal, 22. Palidez moderada, escleróticas azuladas.

Tumoración dura en encía, dolorosa a la palpación, periodontitis y ausencia de múltiples piezas dentarias (Figura 1). Tumoración cervical anterior de consistencia firme, no pétreo, que se proyecta en la posición del lóbulo derecho de la tiroides.

Arqueamiento marcado de muslos, con importante limitación para la deambulación; camina solo con apoyo.

Dolor leve a la palpación de la parrilla costal izquierda; auscultación normal. Cardiovascular normal.

Abdomen: hernia umbilical de 3 x 4 cm, reducible.

Paciente lúcido, orientado en tiempo, espacio y persona, colaboradora, sin déficit motor ni sensitivo.

Ayuda diagnóstica

ECOGRAFÍA TIROIDEA (12/05/14)

Tiroides de ecoestructura heterogénea, sin calcificaciones. Lóbulo tiroideo izquierdo: mide 38 x 14 x 15 mm, en sus diámetros longitudinal, transversal y anteroposterior, respectivamente. Lóbulo tiroideo derecho: mide 76 x 36 x 35 mm, en sus diámetros longitudinal, transversal y anteroposterior,



Figura 1. Tumoración gingival con pérdida de piezas dentales inferiores anteriores.



Figura 2. Radiografía de tórax: opacidad homogénea proyectada en el tercio medio del hemitórax izquierdo, adosada a la parrilla costal.

respectivamente; nódulo mixto de 51 x 34 x 30 mm, respectivamente, de contornos regulares y heterogéneos y con ecos internos. Istmo: 5,4 mm de grosor; nódulo mixto de 3,5 x 4,7 x 2,3 mm, en sus diámetros longitudinal, transversal y anteroposterior, respectivamente, de contornos regulares.

Conclusión: enfermedad multinodular de tiroides; descartar bocio y adenoma tiroideo.

GAMMAGRAFÍA PARATIROIDEA CON SESTAMIBI (13/06/2014)

Hallazgos: en la fase temprana (30 min), se observa distribución habitual del radiofármaco a nivel cervicotorácico; en la fase tardía (3 h), no se observa persistencia anormal a nivel cervicotorácico.

Conclusión: negativa para adenoma paratiroideo.

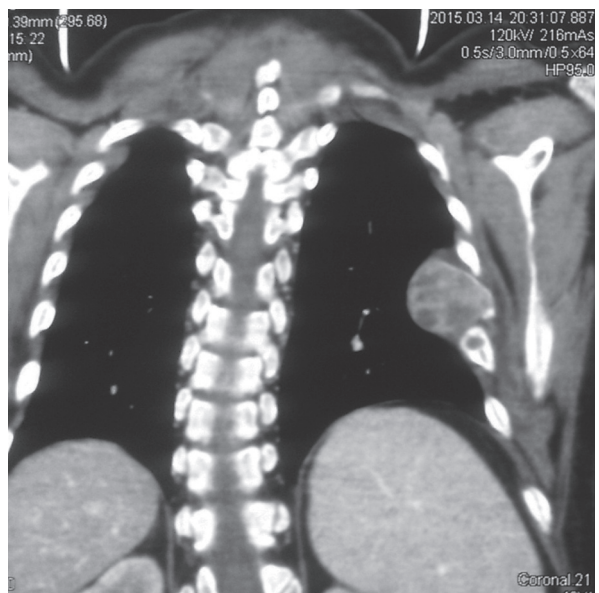


Figura 3. Tumoración torácica que se origina en la parrilla costal.

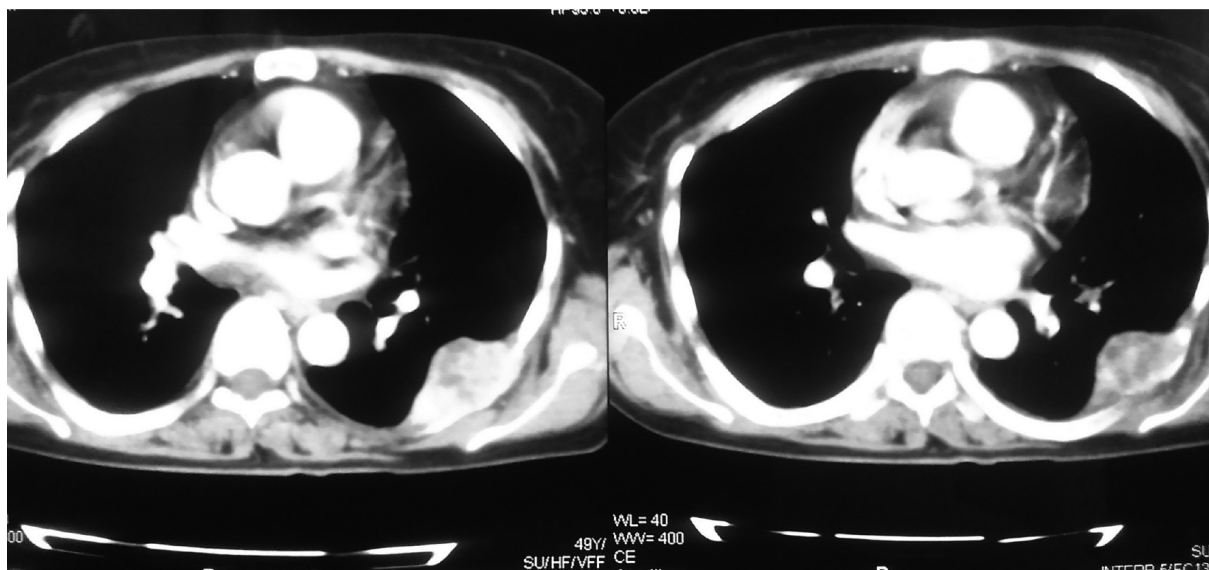


Figura 4. Tomografía espiral multicorte. Tórax con ventana mediastínica. Tumorción costal expansiva que se proyecta pero no invade pulmón izquierdo. Con componente mixto: sólido con calcificaciones y quístico.

BAAF DE 'NÓDULO TIROIDEO DERECHO' (20/11/2014)

Se obtiene 5 mL de líquido marrón fluido que se utiliza para extendido y bloque celular.

Descripción: células foliculares con atipia reactiva, que forman micro y macrofoliculos, abundantes histiocitos y coloide.

Diagnóstico: nódulo hiperplásico con degeneración quística.

Exámenes de laboratorio (ver Tabla)

Paratohormona (PTH) sérica, 578 pg/mL (normal, 15-66).
29 de agosto.

Electrocardiograma: ritmo sinusal, QRS normal.

Terapia

La primera semana recibió solución salina, furosemida y pamidronato. Con este esquema terapéutico, el calcio sérico varió de 14,0 a 10,6 mg/dL. También recibió

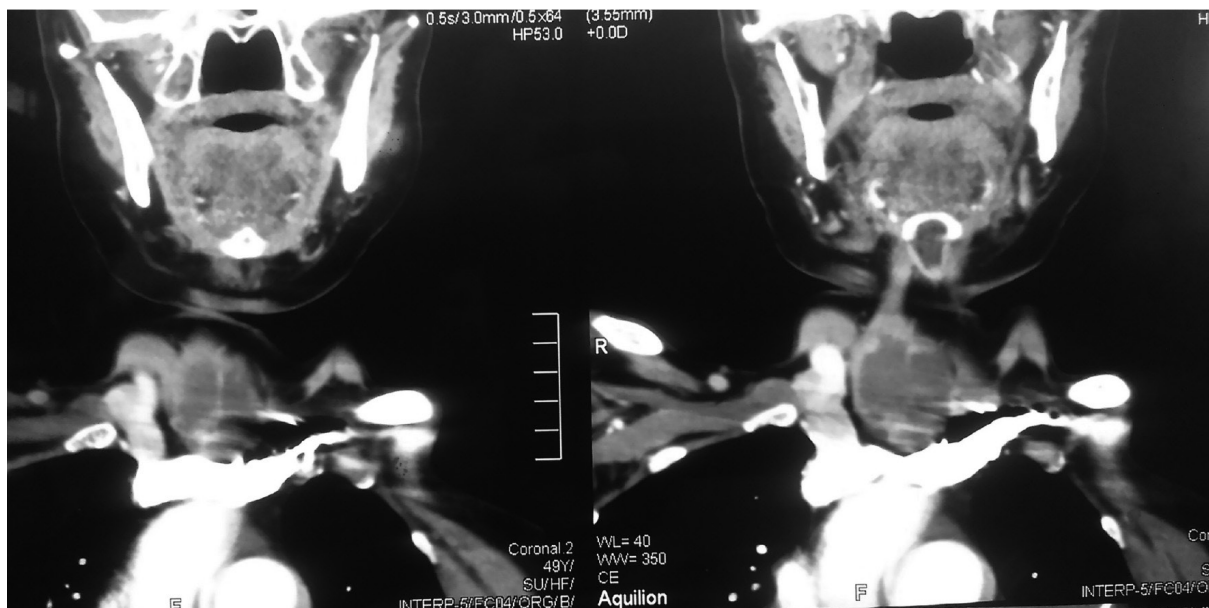


Figura 5. Tomografía espiral multicorte con contraste. Tumorción paratiroidea.

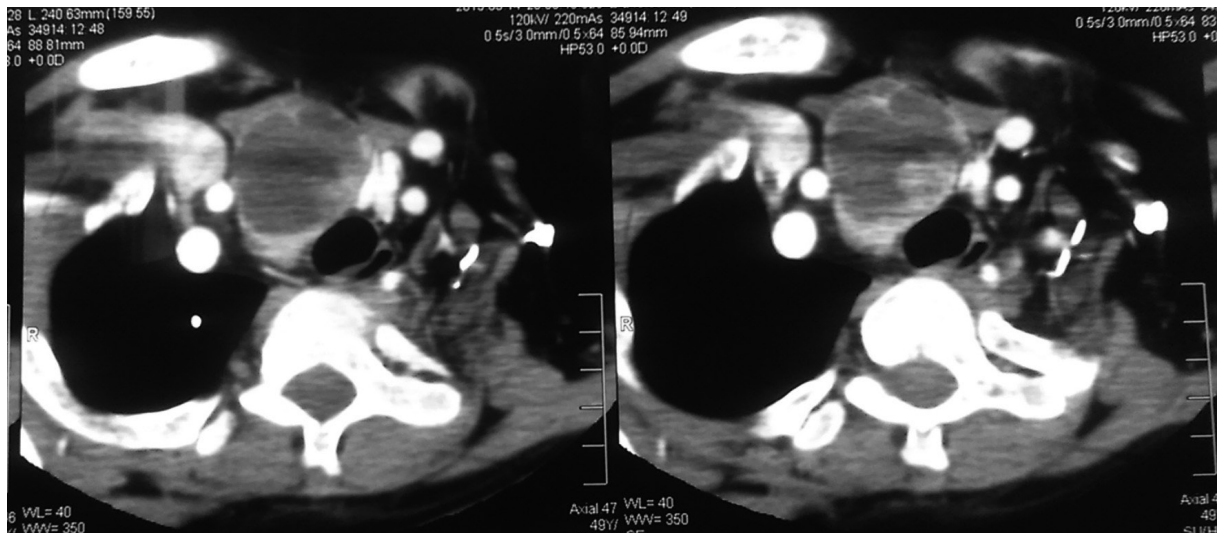


Figura 6. Tomografía espiral multicorte con contraste, corte sagital: tumoración paratiroidea.

sulfato ferroso, por vía oral, y hierro parenteral, 400 mg, en infusión EV. En los días siguientes, la Hb subió de 6,7 a 8,9.

Evolución

Luego de mejorar su anemia y estabilizar la hipercalcemia, la paciente fue sometida a cirugía. Se encontró y reseccó la neoplasia paratiroidea. Debido al hallazgo intraoperatorio de nódulos tiroideos, también se realizó una tiroidectomía total con reimplantación de una paratiroides.

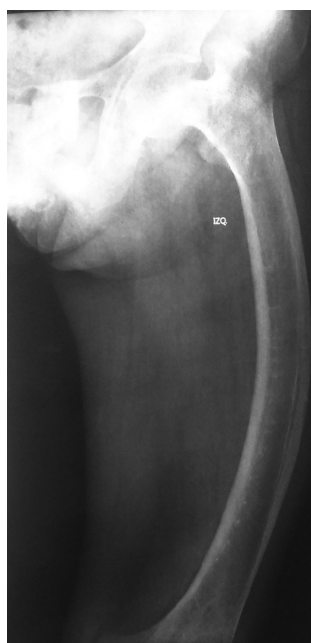


Figura 7. Radiografía de fémur: importante curvatura de concavidad interna.

	6/3/15	11/3/15	18/3/15	19/3/15	20/3/15
Hematócrito	23,9	24,7		31	
Hemoglobina	6,7	6,8		8,9	
VCM	62,8		65	65	
HCM	17,7		18,6	19	
CHCM	28,2		28,7	29	
Leucocitos	3020	6510		7170	
Abastoados	2	2		1	
Segmentados	55	86		66	
Eosinófilos	1	0		2	
Basófilos	0	0		0	
Monocitos	4	2		3	
Linfocitos	38	10		29	
Plaquetas (x1000)	144	148		187	
TP		13,3			
INR		1,12			
Glucosa		136			
Urea		12			
Creatinina		0,3			
Calcio iónico					1,44
Calcio total	13,1	14	14	12,4	10,3
Proteínas totales		7,8			
Albúmina		4,2			
Globulina		3,6			
TGP		10			
TGO		13			
Fosfatasa alcalina		1,338			
Ferritina			6,2		
Calcitonina (ng/dL)					48 (N)

En el postoperatorio presentó hipocalcemia sintomática que requirió el uso de vitamina D, calcio oral y parenteral. En las siguientes dos semanas, la paciente dejó de requerir calcio parenteral, y salió de alta en buen estado, con calcio por vía oral.

La anatomía patológica reportó un cáncer de paratiroides de 5 x 4,5 cm, sin infiltración local, no se encontró neoplasia tiroidea.

DISCUSIÓN

Hiperparatiroidismo primario

Tiene una incidencia de 25 por 100 000 en la población general. La enfermedad muestra una relación hombre/mujer de 1:4, con un pico de incidencia entre los 50 y 60 años.¹ Es causado por un adenoma paratiroideo único en aproximadamente 80 % a 85 % de los casos. En 10 % de los casos, el hiperparatiroidismo primario puede atribuirse a hiperplasia múltiple que afecta las cuatro glándulas paratiroides, con presencia de adenomas dobles en 4 % y carcinoma de paratiroides en 1 %.²

En la actualidad, la presentación clínica más común de hiperparatiroidismo primario es asintomática. Solo en algunos pacientes se describen algunas características "clásicas" (osteítis fibrosa quística del hueso o tumores, incluso marrones, nefrolitiasis recurrentes, síntomas neurológicos, depresión y enfermedad gastrointestinal).²

Gammagrafía paratiroidea falso negativa

El estudio radioisotópico con sestamibi, para documentar la hiperfunción paratiroidea, realizado antes de su hospitalización fue reportado como negativo. Sestamibi es un catión lipofílico que se acumula en las mitocondrias de una paratiroides hiperfuncionante.

Los factores que pueden dar resultado falso negativo son los siguientes:

- **Tamaño de la neoplasia.** Un tumor con un peso mayor de 0,6 g incrementa la tasa de obtención de un resultado de análisis positivo con sestamibi en 10 veces. En la paciente del presente caso, las dimensiones de la ecografía realizada cercana al estudio gammagráfico fueron 76 x 36 x 35 mm, equivalente a un peso mayor de 20 g y califica para una masa paratiroidea gigante.³
- **Nivel de PTH.** Se ha reportado una correlación significativa entre la absorción del sestamibi y los niveles de PTH preoperatorios. Un nivel de PTH sérica mayor de 160 pg/mL (esta paciente, 578 pg/mL)

correlaciona con las exploraciones positivas en 93% vs. 57% en aquellos con niveles más bajos.⁴

- **Calcio sérico.** En un estudio de 102 pacientes, más de 95% de aquellos con calcio del plasma mayor de 11,3 mg/dL tenían un análisis positivo en comparación con 60 % de aquellos con valores menores.⁴

Dado que esta paciente tenía estos tres factores fuertemente positivos, sorprende que se haya obtenido un examen falso negativo, situación que llevó a dudar del diagnóstico y a demorar el manejo final, la cirugía. Al punto tal que el aspirado de la neoplasia paratiroidea fue interpretado como un nódulo tiroideo hiperplásico, conclusión que introdujo una demora adicional en el manejo del caso, pese a la existencia de florida evidencia –importante hipercalcemia y valor muy elevado de PTH sérica– a favor de enfermedad paratiroidea.

Tumor marrón

Osteítis fibrosa quística. La hiperactividad de los osteoclastos consume el hueso trabecular depositado por los osteoblastos. El hueso nuevo será consumido rápidamente por los osteoclastos hiperestimulados por los altos niveles de PTH. Este frente de formación-reabsorción ósea se expande más allá del contorno usual del hueso, afecta al periostio y causa dolor óseo.

El "tumor marrón" está formado de osteoclastos mezclados con tejido fibroso, tejido óseo mal mineralizado y células gigantes multinucleadas con focos hemorrágicos. La acumulación de hemosiderina en los macrófagos le da el nombre al tumor. El quiste puede crecer y generar dolor o fracturas secundarias.

Los tumores pueden ser de consistencia sólida, quística o mixta, suelen afectar las costillas, la pelvis, el maxilar, la mandíbula, el cráneo y la columna vertebral. Pueden imitar metástasis óseas, ya que las lesiones osteolíticas pueden romper la cortical, pero no generan reacción periosteal ni invaden los tejidos adyacentes.⁶ Son tumores benignos que regresionan con la paratiroidectomía, a veces se requiere cirugía ortopédica complementaria, para corrección de defectos estructurales extensos.⁷

Radiológicamente, el tumor pardo se manifiesta por osteólisis inespecífica que puede tomar varios aspectos. El más común es que de una lesión lítica única o múltiple, con aspecto de una lesión expansiva de la cortical que podría sugerir malignidad. La gammagrafía ósea revela una masa intraósea que toma el material de contraste con reacción perióstica.⁷



Hiperparatiroidismo: adenoma vs. cáncer

En la disquisición preoperatoria de esta paciente se consideró la opción de un adenoma gigante que es una opción poco común, ya que está reportada la presencia de adenomas paratiroides gigantes.^{8,9}

Aunque mucho más grande que la glándula paratiroides normal, cuyo peso es de solo 0,05 a 0,07 g, la mayoría de los adenomas paratiroides generalmente, permanecen relativamente pequeños en tamaño, con un peso menor de 1 g. La presencia de adenomas gigantes que llegan a 15 a 30 g son extremadamente raros. En esta paciente, el tamaño del tumor desde la ecografía inicial sugería cáncer, pese a lo infrecuente de esta condición.

Cuando el peso estimado del tumor es mayor de 4 g y los niveles de la PTH y de calcio son muy altos, la posibilidad de cáncer de paratiroides aumenta.¹⁰ El peso del adenoma tiene relación directa con el estado funcional de la glándula y la gravedad de la hipercalcemia.

A pesar de ello, existen varios casos publicados donde neoplasias de las paratiroides benignas causan hipercalcemia grave, PTH muy elevada e impresionantes dimensiones. Estos "gigantes" se ven más a menudo en los países subdesarrollados, con perfiles clínicos y bioquímicos similares al cáncer de paratiroides, debido a diagnóstico tardío.⁹

Carcinoma paratiroideo

En una serie de 17 pacientes (10 mujeres y 7 hombres) con cáncer de paratiroides, los síntomas fueron en gran parte relacionados con la hipercalcemia. Seguimiento postoperatorio medio fue de siete años. Se observó recidiva local en cuatro pacientes (24 %) y tres pacientes tenían metástasis distante final (18 %). Al final del estudio, nueve pacientes estaban vivos sin evidencia de recurrencia (53 %) y un paciente estaba vivo con recurrencia a los cinco años. Siete pacientes habían muerto, cuatro de ellos a consecuencia de la neoplasia.¹¹

Tratamiento

El hiperparatiroidismo primario sigue siendo un trastorno relativamente común, que se cura con una operación de bajo riesgo en 95 % a 98 % de los pacientes, cuando es realizada por un cirujano calificado. La cirugía es el tratamiento de elección para todos los pacientes sintomáticos y para los casos asintomáticos menores de 50 años de edad o para los pacientes que no pueden participar en el seguimiento médico adecuado. La opción quirúrgica también se debe considerar para

los otros pacientes asintomáticos con riesgo adecuado y una esperanza de vida razonable.¹²

En situaciones como la de este caso, en que el estudio de imágenes es incierta, la exploración cervical bilateral con la identificación de las cuatro glándulas paratiroides y con la eliminación de la glándula anormal ha sido el estándar de oro para el tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario. En manos experimentadas, es exitoso en más de 95% de los casos sin alguna imagen preoperatoria.⁵

Se aceptan estudios de localización preoperatorios positivos como condición previa para la aplicación de técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas. Si los estudios de localización preoperatoria no son concluyentes, la exploración bilateral del cuello es considerada como la opción estándar.¹⁴ Estas consideraciones fueron relevantes para el manejo de este caso con un estudio gammagráfico negativo.

La cirugía es el tratamiento estándar del carcinoma paratiroideo. La disección en bloque del tumor con el lóbulo de la tiroides, la paratiroides ipsilateral y cualquier otro tejido afectado es el tratamiento más adecuado y conduce al mejor pronóstico. La radicalidad de la cirugía es importante y es esencial para evitar el daño de la cápsula del tumor, para evitar células dispersas o residuales, que podrían conducir a una rápida recurrencia.

El resultado de la cirugía depende de una serie de factores que determinan juntos el pronóstico. El factor más importante es el diagnóstico precoz. Sin embargo, la extrema variabilidad del comportamiento biológico de cada tumor individual debe tenerse en cuenta. Algunos recaen pronto después de la cirugía, en especial localmente, mientras que otros pueden permanecer latentes por varios años antes de dar lugar a metástasis distal. La presencia y el tamaño de cualquier metástasis locorregional en el momento de la cirugía no parecen influir en el pronóstico. La supervivencia a largo plazo está en el rango de 70% a cinco años. En el caso de recurrencia, la supervivencia a cinco años es de cero.¹⁵

Hipocalcemia postoperatoria

La hipocalcemia es un problema común después de una paratiroidectomía. La caída en el calcio sérico es principalmente debido al hipoparatiroidismo funcional, que condiciona la reducción en la reabsorción ósea y el aumento en la formación del hueso, que conducen a un mayor flujo de calcio en los huesos, aumento de la

excreción de calcio y disminución de la absorción de calcio intestinal, debido a la acción de la PTH en el metabolismo de la vitamina D. La hipocalcemia es generalmente transitoria, porque el grado de la enfermedad ósea es típicamente leve y el tejido paratiroideo normal recupera su función, generalmente, dentro de una semana.

Síndrome de hueso hambriento

En algunos casos, la hipocalcemia postoperatoria es grave y prolongada. Este fenómeno, llamado el síndrome de hueso hambriento, ocurre más a menudo en pacientes que han desarrollado enfermedad ósea preoperatoria, debido a un aumento crónico en la resorción ósea inducida por altos niveles de PTH.¹⁶

El curso hospitalario de 218 pacientes consecutivos con hiperparatiroidismo primario fue revisado para determinar la incidencia e identificar los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome del hueso hambriento. Veinticinco pacientes con el síndrome de hueso hambriento fueron identificados (12,6%). Comparado con pacientes que tienen respuestas metabólicas sin complicaciones a la cirugía de paratiroides, los pacientes con síndrome de hueso hambriento tenían una media mayor de 10 años. Tenían mayores niveles preoperatorios del suero de calcio, fosfatasa alcalina, hormona paratiroidea N terminal y el nitrógeno ureico en sangre, y los adenomas paratiroides resecados fueron mayores. Fueron variables predictoras, el volumen de adenoma paratiroideo resecado, los valores de fosfatasa alcalina y nitrógeno ureico en sangre y la edad. Estos parámetros clínicos y de laboratorio preoperatorios fácilmente obtenibles permiten la identificación de un subgrupo de pacientes que están en mayor riesgo para el desarrollo del síndrome del hueso hambriento después de la cirugía paratiroidea.¹⁶

La hipocalcemia transitoria es más común y complica esta cirugía en 12%. En la fase inicial se produce irritabilidad neuromuscular, que puede presentarse como entumecimiento, parestesias, espasmos musculares y calambres. En casos graves pueden ocurrir estridor, broncoespasmo, arritmias cardíacas, angina, insuficiencia cardíaca, síncope y convulsiones. Estos síntomas solo aparecen cuando el calcio cae debajo de 8 mg/dL.

El análisis de los factores de riesgo predictivo para el desarrollo de esta condición muestra que los tres con cierto impacto son la edad, el nivel de PTH y el nivel de fosfatasa alcalina. Este último es el de mejor predicción, por lo que esta variable sola se debe utilizar como indicador de predicción. En esta serie, en los pacientes con niveles preoperatorios de fosfatasa alcalina menores

de 340 UI/L (dos veces el valor normal) era improbable que desarrolle hipocalcemia postoperatoria sintomática (sensibilidad de 100% y especificidad de 95%). En la paciente presentada, la fosfatasa alcalina estaba elevada cuatro veces sobre el valor normal y fue predictiva del desarrollo de hipocalcemia postoperatoria.¹⁹

Se produce una deposición masiva de calcio en el hueso después del tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo primario. Este masivo ingreso de calcio produce un cambio importante en la mineralización ósea, en los pacientes con tumores "marrones". El aumento promedio de la densidad ósea después de la curación quirúrgica en solo un año después de la cirugía fue 40% en la columna lumbar, 86% en el cuello femoral y 22% en el radio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suliburk JW, Perrier ND. Primary hyperparathyroidism. *Oncologist*. 2007;12(6):644-53.
2. The American Association of Clinical Endocrinologists and the American Association of Endocrine Surgeons. Position statement on the diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2005;11:49-54.
3. Erbil Y, Kapran Y, Issever H, Barbaros U, Adalet I, Dizdaroglu F, Bozboru A, Ozarmagan S, Tezelman S. The positive effect of adenoma weight and oxyphil cell content on preoperative localization with 99mTc-sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am J Surg*. 2008;195(1):34-9.
4. Parikshak M, Castillo ED, Conrad MF, Talpos GB. Impact of hypercalcemia and parathyroid hormone level on the sensitivity of preoperative sestamibi scanning for primary hyperparathyroidism. *Am Surg*. 2003;69(5):393.
5. Ryhänen EM, Schildt J, Heiskanen I, Väisänen M, Ahonen A. 99mTechnetium sestamibi-123Iodine scintigraphy is more accurate than 99mTechnetium sestamibi alone before surgery for primary hyperparathyroidism. *Int J Mol Imaging*. 2015, Article ID 391625.
6. Meydan N, Barutca S, Guney E, et al. Brown tumors mimicking bone metastases. *J Natl Med Assoc*. 2006;98(6):950-953.
7. Jouana A, Zabraniecki L, Vincenta V, Poixa E, Fournièa B. An unusual presentation of primary hyperparathyroidism: Severe hypercalcemia and multiple brown tumors. *Revue du Rhumatisme*. 2008;75(3):289-291.
8. Spanheimer PM, Stoltze AJ, Howe JR, Sugg SL, et al. Do giant parathyroid adenomas represent a distinct clinical entity? *Surgery*. 2013;154:714-8.
9. Robert JH, Trombetti A, et al. Primary hyperparathyroidism: can parathyroid carcinoma be anticipated on clinical and biochemical grounds? Report of nine cases and review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:526-532.
10. Neaogoe RMI, Sala DT, Borda A, et al. Clinicopathologic and therapeutic aspects of giant parathyroid adenomas - three case reports and short review of the literature. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(2 Suppl):669-74.
11. Mucci-Hennekinne S, Desolneux G, Luyckx F, Gibelin H, Mirallié E, De Calan L, Kraimps JL, Hamy A. Parathyroid carcinoma: multicenter study of 17 patients. *J Chi Paris*. 2008;145(2):133-7.
12. Callender GG, Udelsman R. Surgery for primary hyperparathyroidism. *Cancer*. 2014;120:3602-3616.
13. Noda S, Onoda N, Kashiwagi S, Kawajiri H, Takashima T. Strategy of operative treatment of hyperparathyroidism using US scan and 99mTc-MIBI SPECT/CT. *Endocrine J*. 2014;61:225-230.
14. Seeliger B, Alesina PF, Koch JA, Hinrichs J, et al. Diagnostic value and clinical impact of complementary CT scan prior to surgery for non-localized primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400:307-312.
15. Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol*. 2005;89(3):136-42.
16. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med*. 1988;84:654.
17. Varma R, Kim YJ, Garjian K, Barank D. Hyperparathyroidism and hungry bone syndrome revisited. *Clin Nucl Med*. 2014;39(8):704-6.
18. Ohe MN, Santos RO, Hojaji F, Neves MC, et al. Parathyroid carcinoma and hungry bone syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(1):79-86.
19. Loke SC, Tan AV, Dalan R, Leow MK. Pre-operative serum alkaline phosphatase as a predictor for hypocalcemia post-parathyroid adenectomy. *Int J Med Sci*. 2012;9(7):611-6.